



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 126 355**  
**A1**

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 84105000.0

Anmeldetag: 05.05.84

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 215/56, C 07 D 401/04,  
C 07 D 413/04, C 07 D 417/04,  
A 61 K 31/47, A 61 K 31/495,  
A 61 K 31/535, A 61 K 31/54

Priorität: 19.05.83 DE 3318145

Anmelder: BAYER AG, Konzernverwaltung RP  
Patentabteilung, D-6090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

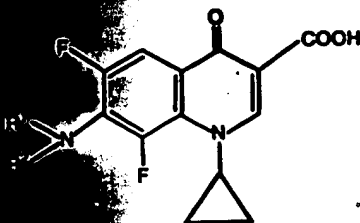
Veröffentlichungstag der Anmeldung: 28.11.84  
Patentblatt 84/48

Erfinder: Grobe, Klaus, Dr., Am Wasserturm 10,  
D-6088 Odenthal (DE)  
Erfinder: Petersen, Uwe, Dr., Auf dem Forst 4,  
D-6090 Leverkusen 1 (DE)  
Erfinder: Zeller, Hans-Joachim, Dr.,  
Eliseckstrasse 46, D-6020 Volpert 15 (DE)  
Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr., Pahlkestrasse 75,  
D-6800 Wuppertal 1 (DE)

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU  
NL SE

7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese  
enthaltende antibakterielle Mittel.

7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-  
quinolincarbonsäuren der Formel



Die R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeu-  
tung haben, zeichnen sich durch starke antibakterielle Wir-  
kung aus und sollen als Wirkstoffe von Arzneimitteln verwen-  
det werden.

BEST AVAILABLE COPY

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
Konzernverwaltung RP  
Patentabteilung

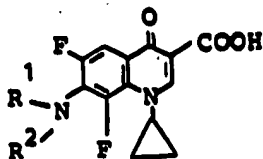
5090 Leverkusen, Bayerwerk

81/by-c

7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-  
chinolincarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung  
sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

- 5 Gefunden wurden die neuen 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



(I)

in welcher

- 10  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Amino-,

5 Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierten  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest stehen und weiterhin gemeinsam mit  
dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen  
5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden  
können, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder  
Gruppen -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- oder  $\geq N-R^3$  enthalten  
kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen  
ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy  
mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino oder  
10 Ethylamino substituiert sein kann, wobei jeweils ein  
Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann,  
wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte  
Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6  
15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine  
Hydroxy-, Trifluormethylmerkapto-, Alkoxy-, Alkyl-  
merkapto-, Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe  
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest,  
die Cyangruppe, Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis  
20 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert sein  
kann, die Benzyl-oxycarbonylgruppe, eine gegebenen-  
falls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe  
mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen  
Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy,  
25 Chlor und Fluor ein- oder zweifach substituierten  
Phenylrest, einen gegebenenfalls durch Hydroxy,  
Methoxy, Chlor und Fluor ein- oder zweifach substi-  
tuierten Phenylacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis

zu 6 Kohlenstoffatomen sowie einen Cycloalkyl-alkyl-  
rest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im cyclischen  
Teil und bis zu 3 Kohlenstoffatomen im acyclischen  
Teil steht, ferner einen Rest  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CN}$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^5$   
bedeutet, wobei

5

$\text{R}^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substi-  
tuenten aus der Reihe Amino, Alkoxycarbonyl mit 1  
bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy, Alkoxy  
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl-  
thio substituiertes geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, gegebenenfalls durch  
Chlor, Hydroxy, Amino oder Carboxy substituiertes  
Phenyl, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkylthio mit  
1 bis 2 C-Atomen, Benzyloxy, Amino, gegebenenfalls  
durch Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkyl-  
teil oder Carboxy substituiertes Alkylamino mit 1  
bis 5 C-Atomen,

10

15

20

$\text{R}^5$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3  
C-Atomen, Phenyl oder Methylphenyl darstellt, und  
deren pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und  
Veterinärmedizin, wobei zur Veterinärmedizin auch die  
Vorbeugung und Behandlung bei Fischen zu zählen ist.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I),  
in denen

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für  
einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Amino-  
gruppe substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest stehen und  
weiterhin gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das  
sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen hetero-  
cyclischen Ring bilden können, der als Ringglied  
zusätzlich die Atome der Gruppen  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$   
oder  $>N-R^3$  enthalten kann und der gegebenenfalls  
an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch  
 $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Hydroxy, Amino oder Methylamino substi-  
tuiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoff-  
atom nur einen Substituenten tragen kann, wobei

$R^3$  für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte  
Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 4  
Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine  
Hydroxy-, Trifluormethylmercapto-, Alkoxy- oder  
Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen  
für einen Alkylrest, die Cyangruppe, die Alkoxy-  
carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im  
Alkoholteil substituiert sein kann, die Benzyl-  
oxy-carbonylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylrest  
durch Nitro oder Amino substituierte Phenylalkyl-  
gruppe mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen im alipha-  
tischen Teil, einen Phenacylrest, einen Oxoalkylrest  
mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen sowie einen Cycloalkyl-  
alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im cyclischen

Teil und bis zu 2 Kohlenstoffatomen im acyclischen Teil steht, ferner einen Rest  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CN}$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^5$  bedeutet, wobei

5  $\text{R}^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Methoxycarbonyl, Carboxy, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen oder Trifluor-  
10 methylthio substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl, Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Amino, gegebenenfalls durch Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylteil oder Carboxy substituiertes Alkylamino mit 1 bis 5 C-Atomen und

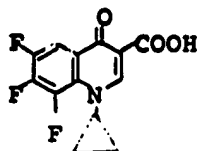
$\text{R}^5$  Methyl, Ethyl, Phenyl oder Methylphenyl bedeutet.

15 Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), in denen

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sein können und für  
20 einen gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkylrest stehen und weiterhin gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich die Gruppe  $\text{N-R}^3$  enthalten kann und der gegebenenfalls  
25 an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, wobei

- $R^3$  für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe, die Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Phenylrest durch Amino substituierte Benzylgruppe, einen Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie einen Cyclopropylmethylrest steht, ferner einen Rest  $COR^4$  oder  $SO_2R^5$  bedeutet, wobei
- $R^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch einen Substituenten aus der Reihe Amino oder Carboxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 2 C-Atomen oder Benzyl- und
- $R^5$  Methyl bedeutet.

Weiterhin wurde gefunden, daß man 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren der Formel (I) erhält, wenn man die Trifluor-chinolone-carbonsäure der Formel (II)



(II)

mit Aminen der Formel (III)

- 7 -

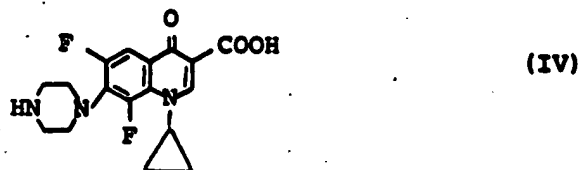


in welcher

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

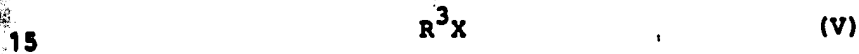
gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt  
5 (Methode A).

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können auch  
erhalten werden, indem man eine 7-Piperazinylchinolon-  
carbonsäure der Formel (IV)



10 in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen  
1-3 fach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei  
jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten  
tragen kann,

mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

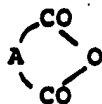


$R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, und

X Fluor, Chlor, Brom, Iod, Acyloxy, Ethoxy, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy bedeutet,

5 in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt (Methode B).

Man erhält erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) auch, wenn man eine 7-Piperazinyl-chinolonecarbonsäure der Formel (IV) in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen 1-3 fach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, mit Anhydriden der Formel (VI).

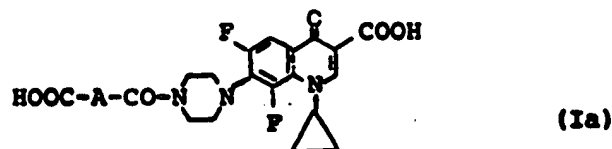


(VI)

in welcher

15 A eine gegebenenfalls substituierte Alkylkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen oder einen Arylenrest bedeutet,

zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) umgesetzt (Methode C),



in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen  
1 bis 3 fach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert sein kann,  
wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten  
tragen kann.

Man erhält erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I)  
auch, wenn man eine 7-Piperazinyl-chinoloncarbonsäure  
der Formel (IV) in welcher der Piperazinylrest an den  
Kohlenstoffatomen 1 bis 3 fach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substi-  
tuiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur  
einen Substituenten tragen kann, mit Michael-Acceptoren  
der Formel (VII).

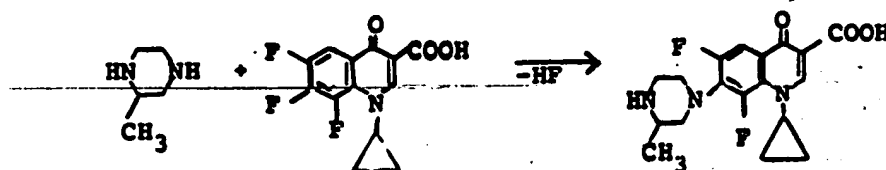


in der B für  $CN$ ,  $CO-R^6$  oder  $COOR^7$  steht,  
wobei  $R^6$  für Methyl oder Ethyl und  
 $R^7$  für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl oder Benzyl steht,

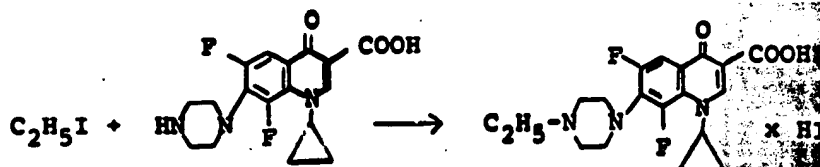
umsetzt (Methode D).

Verwendet man bei der Umsetzung nach Methode A 2-Methyl-  
piperazin und 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-  
dihydro-3-chinolin-carbonsäure (II) als Ausgangsstoffe,

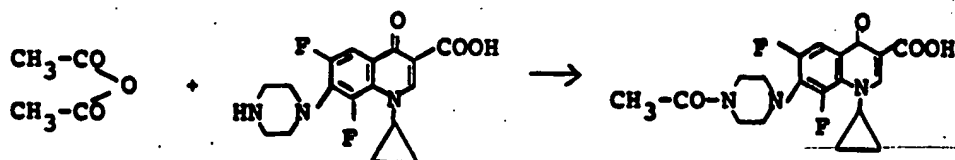
so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



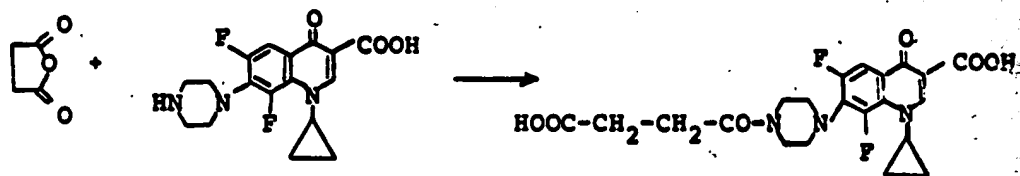
5 Verwendet man bei der Umsetzung nach Methode B Ethyliodid und 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



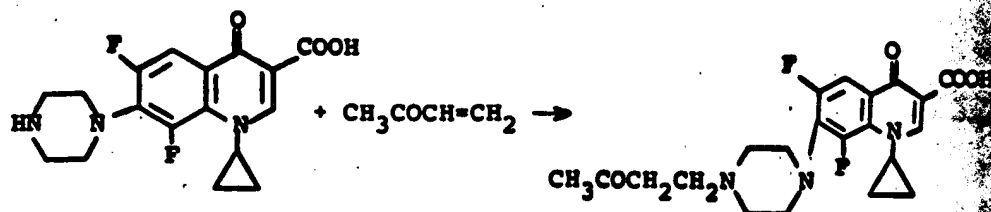
10 Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (IV) mit (V) nach Methode B 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Essigsäureanhydrid als Ausgangsverbindungen, so  
15 kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



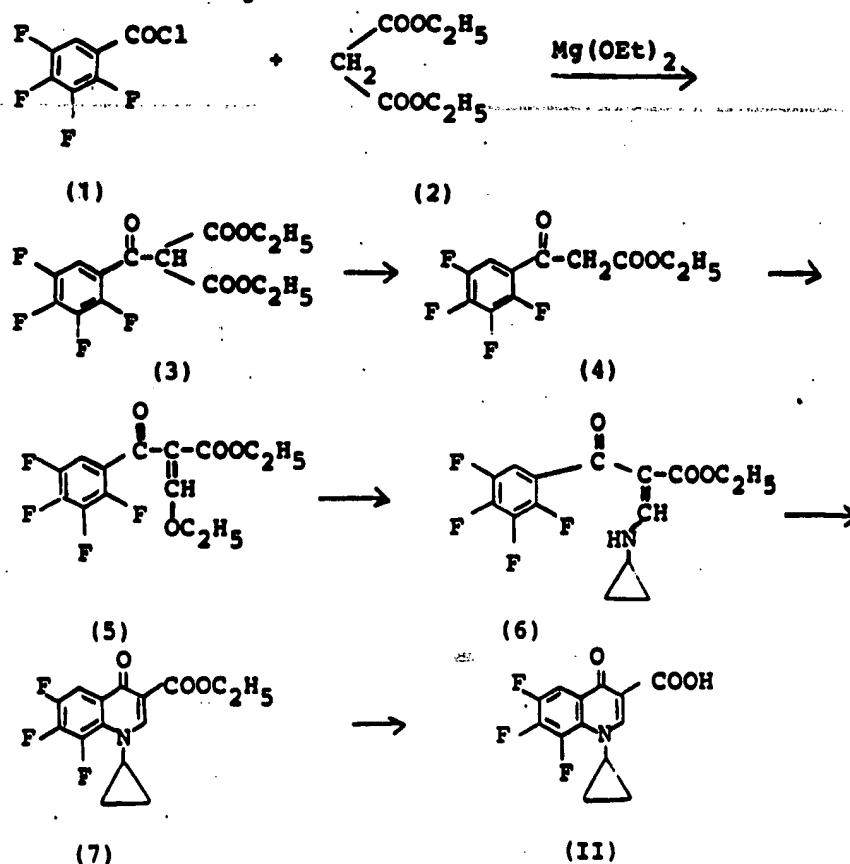
Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (I) mit (VI) nach Methode C 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Bernsteinsäureanhydrid als Ausgangsverbindungen, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (I) mit (VII) nach Methode D 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Methylvinylketon als Ausgangsverbindungen, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe nach Methode A verwendbare 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure der Formel (II) kann gemäß folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:



Danach wird Malonsäurediethylester (2) in Gegenwart von Magnesiummethylat mit 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid (1) zum Aroylmalonester (3) acyliert (Organicum, 3. Aufl. 1964, S. 438).

5 An Stelle von (1) kann auch das 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoesäurefluorid verwendet werden.

Durch partielle Verseifung und Decarboxylierung von (3) in wäbrigem Medium mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure erhält man in guter Ausbeute den Aroylessigsäureethylester (4), der mit o-Ameisensäure-triethylester/Acetanhydrid in den 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester (5) übergeht. Die Umsetzung von (5) mit Cyclopropylamin in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, Alkohol, Chloroform, Cyclohexan oder Toluol führt in leicht exothermer Reaktion zum gewünschten Zwischenprodukt (6).

15 Die Cyclisierungsreaktion (6)  $\longrightarrow$  (7) wird in einem Temperaturbereich von etwa 60 bis 300°C, bevorzugt 80 bis 180°C durchgeführt.

20 Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäuretriamid und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

25 Als Säurebinder kommen für diese Reaktionsstufe Kaliumtert.-Butanolat, Butyl-lithium, Lithium-phenyl, Phenyl-

magnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumhydrid, Natrium- oder Kalium-carbonat und besonders bevorzugt Kalium- oder Natrium-fluorid in Betracht. Es kann vorteilhaft sein, einen Überschuß von 10 Mol-% an Base einzusetzen.

- 5 Die in dem letzten Schritt erfolgende Esterhydrolyse von (7) unter basischen oder sauren Bedingungen führt zu 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure (II).

- 10 Das als Ausgangsmaterial für diesen Syntheseweg verwendete 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid (1) wurde aus der literaturbekannten 2,3,4,5-Tetrafluor-benzoesäure (G. G. Yakobson, V. N. Odinkov und N. N. Vorozhtsov Jr., Zh. Obsh. Khim. 36, 139 (1966)) mit Thionylchlorid auf übliche Weise erhalten. Es besitzt einen
- 15 Siedepunkt von 75-80°C/17 mbar. Das 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylfluorid besitzt einen Siedepunkt von 46 bis 47°C/20 mbar ( $n_D^{20}$ : 1,4375).

- Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren erhalten werden. Als Beispiele seien genannt:
- 20 Morpholin, Piperidin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Dimethylamin, Ethyl-methylamin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-8-Hydroxyethylpiperazin, N-Formylpiperazin, 2-Methylpiperazin, 1,2-Dimethylpiperazin,
- 25 cis- und trans-2,5-Dimethylpiperazin, cis- und trans-2,6-Dimethylpiperazin, 2-Ethylpiperazin, 2-Propylpiperazin, 2-Isopropylpiperazin, 2-Isobutylpiperazin.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel (V) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

5      Methyljodid, Methylbromid, Ethyljodid, Ethylbromid, Ethylchlorid, 2-Hydroxyethylchlorid, 3-Hydroxypropylchlorid, 4-Hydroxybutylchlorid, n-Propylbromid, 1-Propyljodid, n-Butylbromid, i-Butylbromid, sek.-Butylchlorid, n-Pentylchlorid, 3-Methylbutylchlorid, n-Hexylbromid.

10      Ameisensäureessigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Acetylchlorid, Chloracetylchlorid, Dichloracetylchlorid, Bromacetylbromid, Buttersäurechlorid, 4-Chlorbuttersäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, 3-Methylbutansäurechlorid, Benzoylchlorid, 3-Chlorbenzoylchlorid, 4-Fluorbenzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 4-Methylbenzoylchlorid, Bernstein-  
15      säuremonomethylester-monochlorid, Trifluormethylthioessigsäurefluorid, N-(tert.-Butoxycarbonyl)-glycin-4-nitrophenylester, N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-alanin-  
20      4-nitrophenylester, N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-leucin-4-nitrophenylester, N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-valin-4-nitrophenylester, 3-Methoxypropionsäurechlorid, Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäureethylester, Chlorkohlensäure-n-butylester, Diethylcarbonat, Chlorcyan, Diphenylcarbonat, Bromcyan, Dimethylcarbamid-  
25      säurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Ethansulfonsäurechlorid, Propan-1-sulfonsäurechlorid, Benzolsulfonsäurechlorid, 4-Toluolsulfonsäurechlorid, Butan-1-sulfonsäurechlorid, Dichlorfluormethansulfonsäurechlorid.



Die erfindungsgemäß verwendbaren Anhydride (VI) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

5     Bernsteinsäureanhydrid, Methylbernsteinsäureanhydrid, Glutarsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid, Tetrachlorphthalsäureanhydrid.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Acrylnitril, Methylvinylketon, Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester, Acrylsäurebenzylester.

10     Die Umsetzung von (II) mit (III) gemäß Methode A wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können  
15     Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, organische Amine und Amidine. Als besonders  
20     geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diaza-bicyclo[2,2,2]-octan (DABCO), überschüssiges Amin (III) oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 80 und 180°C.

5 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

10 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Carbonsäure (II) 1 bis 15 Mol, vorzugsweise 1 bis 6 Mol des Amins (III) ein.

15 Die Umsetzung von (IV) mit (V) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Hexamethyl-phosphorsäure-trisamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

20 Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) oder 1,8-Diazabicyclo-  
25 [5,4,0]undec-7-en (DBU).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 40 und 110°C.

- 5 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

- 10 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Methode B setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 4 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,5 Mol der Verbindung (V) ein.

- 15 Die Umsetzung von (IV) mit (VI) (Methode C) wird in einem Verdünnungsmittel wie N,N-Dimethylformamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, Wasser oder auch in Mischungen dieser Verdünnungsmittel durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0°C und etwa 140°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 100°C.

- 20 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

- 25 Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu

gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, Pyridin und tert.-Amine wie Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan.

5 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 3 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,3 Mol der Verbindung (VI) ein.

10 Die Umsetzung von (IV) mit (VII) (Methode D) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dioxan, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Glykolmonomethylether oder auch in Gemischen dieser Verdünnungsmittel durchgeführt.

15 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20°C und etwa 150°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 100°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

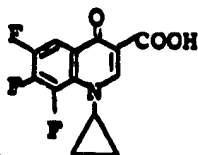
20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, der Verbindung (VII) ein.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

- 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
5 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
10 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
15 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
20 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
25 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-ethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
30 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-n-propyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,

1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-iso-  
propyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-iso-  
butyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-(3-methyl-  
4-n-propyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-  
methyl-4-isopropyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbon-  
säure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-n-  
butyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-mor-  
pholinyl-3-chinolincarbonsäure,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions-  
salze, Alkalisalze, Erdalkalisalze oder Hydrate.

HerstellungsbeispieleBeispiel A (Herstellung des Ausgangsproduktes II):

24,3 g Magnesiumspäne werden in 50 ml wasserfreiem  
5 Ethanol suspendiert. Man versetzt mit 5 ml Tetrachlor-  
kohlenstoff und tropft, wenn die Reaktion in Gang ge-  
kommen ist, ein Gemisch von 160 g Malonsäurediethyl-  
ester, 100 ml abs. Ethanol und 400 ml wasserfreiem  
Toluol bei 50-60°C zu. Dann wird noch 1 Stunde auf  
10 50-60°C erhitzt, mit Trockeneis/Aceton auf -5°C bis  
-10°C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung  
von 212,5 g 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid (1) in  
80 ml abs. Toluol langsam zutropft. Man rührt 1 Stunde  
bei 0 bis -5°C, läßt über Nacht auf Raumtemperatur  
15 kommen und läßt unter Eiskühlung ein Gemisch von 400 ml  
Eiswasser und 25 ml konz. Schwefelsäure zulaufen. Die  
Phasen werden getrennt und zweimal mit Toluol nach-  
extrahiert. Die vereinigten Toluollösungen werden mit  
gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ge-  
20 trocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.  
Man erhält 335 g 2,3,4,5-Tetra-fluorbenzoyl-malon-  
säurediethylester (3) als Rohprodukt.

Eine Emulsion von 284,8 g rohem 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl-malonsäurediethylester (3) in 300 ml Wasser wird mit 0,3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Man erhitzt unter gutem Rühren 5 Stunden zum Sieden, extrahiert die erkaltete Emulsion mehrmals mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösungen einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Die Fraktionierung des Rückstandes im Feinvakuum liefert 160,2 g 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl-essigsäureethylester (4) vom Siedepunkt  $100-110^\circ\text{C}/0,09-0,1$  mbar. Schmelzpunkt  $47-49^\circ\text{C}$ .

Ein Gemisch von 110,7 g 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl-essigsäureethylester (4), 93,5 g o-Ameisensäureethylester und 107 g Acetanhydrid wird 2 Stunden auf  $150^\circ\text{C}$  erhitzt. Dann werden im Wasserstrahlvakuum und zuletzt im Feinvakuum bei einer Badtemperatur von  $\sim 120^\circ\text{C}$  die flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Zurück bleiben 123,9 g roher 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester (5). Er ist genügend rein für die weiteren Umsetzungen.

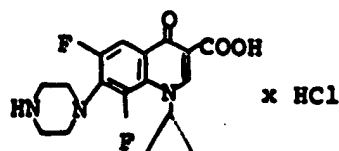
Eine Lösung von 123,9 g 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester (5) in 250 ml Ethanol wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 23,2 g Cyclopropylamin versetzt. Wenn die exotherme Reaktion abgeklungen ist, wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der



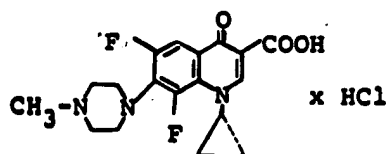
Rückstand aus Cyclohexan/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 115 g 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäureethylester (6) vom Schmelzpunkt 63-65°C.

5 Eine Lösung von 107,8 g 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäureethylester (6) in 400 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit 21,2 g Natriumfluorid versetzt. Dann wird 2 Stunden unter Rückfluß gerührt und das Reaktionsgemisch heiß auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid bei 100°C getrocknet. Man erhält 91,2 g 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester (7) vom Schmelzpunkt 167-168°C.

15 Ein Gemisch von 94 g 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester (7), 600 ml Eisessig, 450 ml Wasser und 70 ml konz. Schwefelsäure wird 1,5 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Dann gießt man die heiße Suspension auf Eis, saugt den Niederschlag ab, wäscht gut mit Wasser nach und trocknet im Vakuum bei 100°C. Man erhält auf diese Weise 88,9 g reine 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure II vom Schmelzpunkt 228-230°C (Zersetzung).

Beispiel 1

Ein Gemisch aus 2,83 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure (II), 4,4 g (0,051 Mol) wasserfreies Piperazin und 30 ml trockenem Pyridin wird 6 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt, der Niederschlag kalt abgesaugt, mit kalter 10 %iger Salzsäure und Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 100°C erhält man 3,05 g 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure-hydrochlorid vom Zersetzungspunkt 354-355°C.

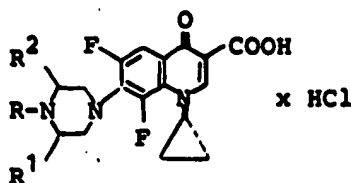
Beispiel 2

Man setzt 2,83 g (0,01 Mol) II mit 4 g (0,04 Mol) N-Methylpiperazin analog Beispiel 1 um und isoliert 3,6 g 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(4-methyl-1-pipera-

zinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-hydrochlorid vom Zersetzungspunkt 300-303°C.

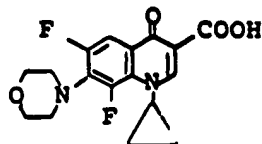
Analog Beispiel 1 bzw. 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

5



Beispiel	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Zersetzungspunkt (°C)
3	H	CH <sub>3</sub>	H	325-330
4	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	330-335
5	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	310-315
6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	290-293

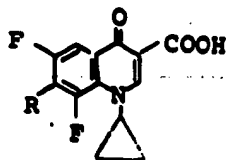
#### Beispiel 7



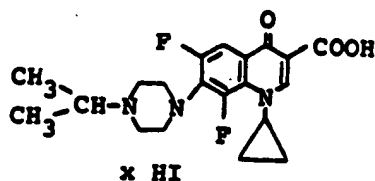
Ein Gemisch von 2,83 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 0,9 g (0,01 Mol) Morpholin und 2,3 g Diaza-bicyclo[2,2,2]-

octan (0,02 Mol) in 35 ml Dimethylsulfoxid wird 5 Stunden auf 140°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt, mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, kalt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Glykolmonomethylether umkristallisiert. Man erhält 2,4 g 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(4-morpholinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure vom Zersetzungspunkt 257-260°C.

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

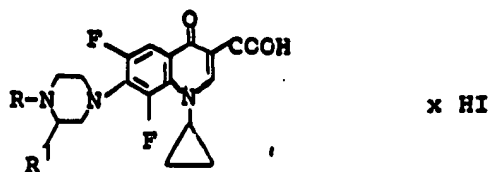


Beispiel	R	Zersetzungspunkt (°C)
8		277-280
9		291-294
10		241-245
11		280-285

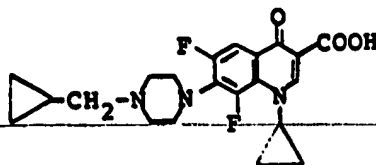
Beispiel 12

Man erhitzt eine Mischung von 3,5 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 3,4 g (0,02 Mol) Isopropyliodid und 2,1 g (0,02 Mol) Triethylamin in 50 ml Dimethylformamid während 6 Stunden auf 80°C. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird mit 30 ml Wasser verrührt, der Rückstand abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2,3 g 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(4-isopropyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-hydroiodid mit einem Zersetzungspunkt von 306-308°C.

Analog Beispiel 12 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

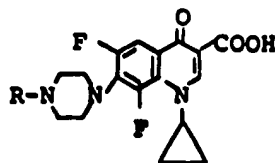


Beispiel	R	R¹	Zersetzungspunkt (°C)
13	C₂H₅	H	289-291°
14	C₂H₅	CH₃	252-258

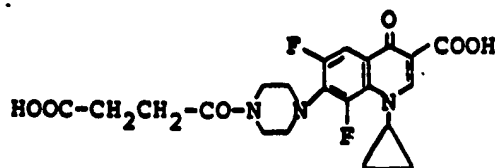
Beispiel 15

Eine Mischung aus 3,5 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 2,1 g Triethylamin, 1,8 g Cyclopropylmethyl-chlorid und 3,3 g Kaliumiodid wird 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt, mit 30 ml Wasser versetzt, die Mischung auf pH 5 eingestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und aus Glykolmonomethylether umkristallisiert. Man erhält 1,8 g 1-Cyclopropyl-7-(4-cyclopropylmethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 246-248°C.

Analog Beispiel 15 werden die folgenden Verbindungen erhalten:



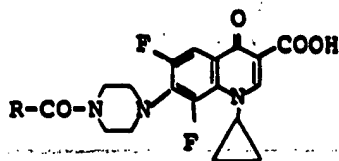
Beispiel	R	Zersetzungspunkt (°C)
16		210-212
17	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2$	201-204
18		210-212
19	$\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2$	172-175
20	$\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$	228-232 (Hydrochlorid)

Beispiel 21

Man löst 3,5 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-  
 7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure  
 5 in einer Mischung von 0,4 g Natriumhydroxid und  
 20 ml Wasser und tropft bei 20°C gleichzeitig eine  
 Lösung von 1 g Bernsteinsäureanhydrid in 10 ml Dioxan

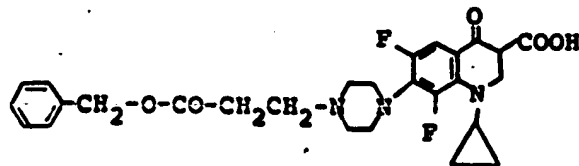
und eine Lösung von 0,4 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser zu. Nach 12-stündigem Stehen wird mit 2n-Salzsäure auf pH 5 eingestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit Methanol erhitzt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2,5 g 7-[4-(3-Carboxypropionyl)-1-piperazinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 217-219°C.

Analog Beispiel 21 werden erhalten:

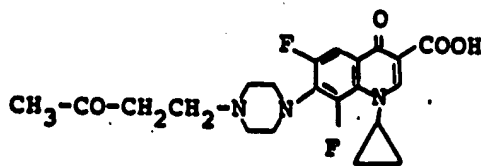


Beispiel	R	Acylierungsmittel	Zersetzungspunkt
22	H	HCO-O-COCH <sub>3</sub>	295-300
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CO-Cl	248-251
24	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-Cl	182-186
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-CO-Cl	204-208
26	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -Cl	295-296



Beispiel 27

3,5 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 4 g Acrylsäurebenzylester 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird heiß filtriert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,3 g 7-[4-(2-Benzoyloxycarbonyl-ethyl)-1-piperazinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 132-135°C.

Beispiel 28

Man arbeitet analog Beispiel 27 unter Verwendung von Methyl-vinylketon und erhält 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(3-oxobutyl)-1-piperazinyl]-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 155-158°C.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Keime, insbesondere gegen Enterobakteriaceen; vor allem auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

- 5 Micrococcaceae, wie Staphylokokken, z.B. Staphylococcus aureus, Staph. Epidermidis, (Staph. = Staphylococcus); Lactobacteriaceae, wie Streptokokken, z.B. Streptococcus pyogenes,  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, nicht ( $\gamma$ -)hämolyisierende Streptokokken, Enterokokken und
- 10 Diplococcus pneumoniae (Pneumokokken); Enterobacteriaceae, wie Scherichiae-Bakterien der Coli-Gruppe: Escherichia-Bakterien, z.B. Escherichia coli, Enterobacter-Bakterien, z.B. E. aerogenes, E. Cloacae, Klebsiella-Bakterien, z.B. K. pneumoniae, Serratia, z.B. Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella), Proteae-Bakterien der Proteus-Gruppe: Proteus, z.B. Proteus vulgaris, Pr.morganii, Pr.rettgeri, Pr.mirabilis (Pr. = Proteus)
- 15 Pseudomonadaceae, wie Pseudomonas-Bakterien, z.B. Pseudomonas aeruginosa
- 20 Bacteroidaceae, wie Bacteroides-Bakterien, z.B. Bacteroides fragilis (B. = Bacteroides); Mykoplasmen, z.B. Mykoplasma pneumonia.

25 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen.

Als Krankheiten, die durch die erfindungsgemäßen Ver-

bindungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Erkrankungen der Atemwege und des Rachenraumes:

Otitis; Pharyngitis; Pneumonie; Peritonitis; Pyelonephritis; Cystitis; Endocarditis; Systeminfektionen; Bronchitis; Arthritis; lokale Infektionen, septische Erkrankungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $1/2$ ,  $1/3$  oder  $1/4$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

5 Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

10 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

25 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil

des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

5 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. 10 Kakaofett und höhere Ester (z.B.  $C_{14}$ -Alkohol mit  $C_{16}$ -Pettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

15 Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

20 Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

25 Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethyl-

alkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester der Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiumstahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Farbmittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

5 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

10 Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral oder parenteral wie intravenös oder intramuskulär appliziert werden.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält  
20 den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 250, insbesondere 3 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der  
25 Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.



So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative oder gram-positive Bakterien verhindert, gebessert und/oder geheilt werden und dadurch eine Förderung des Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht werden.

In der nachstehenden Tabelle sind die MHX-Werte einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

Tabelle

Le A 22 302

Stamm	MKK mg/ml									
	Bsp. 13	Bsp. 3	Bsp. 5	Bsp. 4	Bsp. 12	Bsp. 8	Bsp. 28	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 11
<i>E. coli</i> Neumann	0,015	0,015	0,015	0,015	0,06	0,015	0,015	0,015	0,015	0,06
<i>E. coli</i> 455/7	4	8	8	8	16	8	8	4	1	128
<i>Klebsiella</i> 63	0,03	0,015	0,015	0,06	0,125	0,125	0,015	0,015	0,015	0,5
<i>Klebsiella</i> 8085	0,015	0,015	0,015	0,015	0,03	0,015	0,015	0,015	0,015	0,125
<i>Proteus mir.</i> 8223	4	4	4	8	16	4	4	2	2	8
<i>Proteus</i> vulg. 1017	0,06	0,03	0,06	0,06	0,5	0,06	0,015	0,015	0,03	1
<i>Proteus</i> morg. 932	0,015	0,015	0,015	0,015	0,06	0,03	0,015	0,015	0,015	0,5
<i>Staph. aur.</i> 133	0,25	0,125	0,125	0,125	0,25	0,015	0,25	0,125	0,125	0,03
<i>Streptococc. faec.</i> 9790	1	0,5	0,5	0,5	2	0,125	0,5	0,25	0,5	0,5
<i>Pseudom. W.</i>	0,5	0,5	1	1	8	1	0,25	0,06	0,125	4

Agarverdünnungstest

Isosensitest-Medium

Denley Multipoint-Inokulator

Tabelle (Fortsetzung)

Stamm	MHK mg/ml					
	Beispiel 15	Beispiel 14	Beispiel 6	Beispiel 7	Beispiel 10	
<i>E. coli</i> Neumann	0,03	0,015	0,015	0,015	0,125	
<i>E. coli</i> 455/7	16	16	8	16	32	
<i>Klebsiella</i> 63	0,125	0,03	0,03	0,06	0,5	
<i>Klebsiella</i> 8085	0,03	0,015	0,015	0,03	0,25	
<i>Proteus mir.</i> 8223	8	16	4	8	8	
<i>Proteus vulg.</i> 1017	0,5	0,25	0,06	0,25	1	
<i>Proteus mory.</i> 932	0,06	0,03	0,015	0,06	1	
<i>Staph. aur.</i> 133	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015	
<i>Streptococc. faecal.</i> 9790 2	1	1	0,5	0,5	0,25	
<i>Pseudomonas W.</i>	8	4	1	1	4	

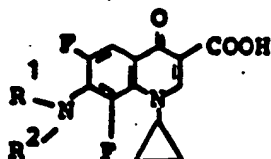
Agarverdünnungstest

Isosensitest-Medium

Danley Multipoint-Inokulator

Patentansprüche

1. 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



(I)

in welcher

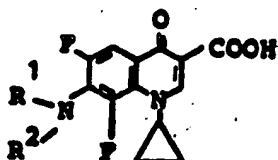
$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierten  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest stehen und weiterhin gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  oder  $>N-R^3$  enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino oder Ethylamino substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, wobei

- 5  $R^3$  für Wasserstoff, eine verzweigte oder unver-  
zweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe  
mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenen-  
falls durch eine Hydroxy-, Trifluormethyl-  
mercapto-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkyl-  
amino- oder Dialkylamino-gruppe mit 1 bis 3  
Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die  
Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit  
1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil  
10 substituiert sein kann, die Benzoyloxycarbonyl-  
gruppe, eine gegebenenfalls im Phenylrest  
substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu  
4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,  
einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy,  
15 Chlor und Fluor ein- oder zweifach substi-  
tuierten Phenylrest, einen gegebenenfalls  
durch Hydroxy, Methoxy, Chlor und Fluor ein-  
oder zweifach substituierten Phenacylrest,  
einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoff-  
20 atomen sowie einen Cycloalkyl-alkylrest mit  
bis zu 6 Kohlenstoffatomen im cyclischen  
Teil und bis zu 3 Kohlenstoffatomen im  
acyclischen Teil steht, ferner einen Rest  
 $COR^4$ ,  $CN$  oder  $SO_2R^5$  bedeutet, wobei  
25  $R^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2  
Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy-  
carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im  
Alkylteil, Carboxy, Alkoxy mit 1 bis 3  
Kohlenstoffatomen oder Trifluormethylthio

substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, gegebenenfalls durch Chlor, Hydroxy, Amino oder Carboxy substituiertes Phenyl, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 2 C-Atomen, Benzyl-  
 5 oxy, Amino, gegebenenfalls durch Alkoxycarbonyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil oder Carboxy substituiertes Alkylamino mit 1 bis 5 C-Atomen,

$R^5$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis  
 10 3 C-Atomen, Phenyl oder Methylphenyl darstellt, und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze.

2. 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



(I)

in welcher

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und  
 für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-  
 20 oder Aminogruppe substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-  
 rest stehen und weiterhin gemeinsam mit dem  
 Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,  
 einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen  
 Ring bilden können, der als Ringglied zusätz-

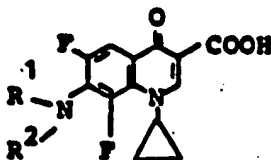
lich die Atome oder Gruppen  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$  oder  $\geq N-R^3$  enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch  $C_1-C_3$ -Alkyl, Hydroxy, Amino oder Methylamino substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann,

$R^3$  für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Trifluormethylmercapto-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die Cyangruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil substituiert sein kann, die Benzyl-oxycarbonylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylrest durch Nitro oder Amino substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen sowie einen Cycloalkyl-alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im cyclischen Teil und bis zu 2 Kohlenstoffatomen im acyclischen Teil steht, ferner einen Rest  $COR^4$ ,  $CN$  oder  $SO_2R^5$  bedeutet, wobei

$R^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Methoxycarbonyl, Carboxy, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethylthio substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl, Alkoxy, gegebenenfalls durch Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylteil oder Carboxy substituiertes Alkylamino mit 1 bis 5 C-Atomen, und

$R^5$  Methyl, Ethyl, Phenyl oder Methylphenyl bedeutet.

3. 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



(I)

in welcher

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten  $C_1$ - $C_2$ -Alkylrest stehen und weiterhin gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen



6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich die Gruppe  $N-R^3$  enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch  $C_1-C_2$ -Alkyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, wobei

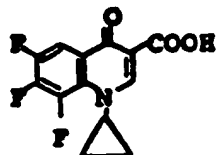
10  $R^3$  für Wasserstoff, eine verzweigte oder unver-  
zweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe  
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenen-  
falls durch eine Hydroxygruppe, die Alkoxy-  
carbonylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen  
15 im Alkoholteil substituiert sein kann, eine  
gegebenenfalls im Phenylrest durch Amino  
substituierte Benzylgruppe, einen Phenacylrest,  
einen Oxoalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoff-  
atomen sowie einen Cyclopropylmethylrest  
20 steht, ferner einen Rest  $COR^4$  oder  $SO_2R^5$   
bedeutet, wobei

$R^4$  Wasserstoff, gegebenenfalls durch einen Substi-  
tuenten aus der Reihe Amino oder Carboxy  
substituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen,  
25 Alkoxy mit 1 bis 2 C-Atomen oder Benzyl- und

$R^5$  Methyl bedeutet.

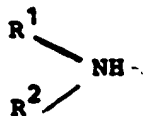
4. 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
5. 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
6. 1-Cyclopropyl-6,8-difluor-7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
7. 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure.
8. Verfahren zur Herstellung von 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-carbonsäuren der Formel (I) in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) Trifluor-chinolincarbonsäure der Formel II



(II)

mit Aminen der Formel III



(III)

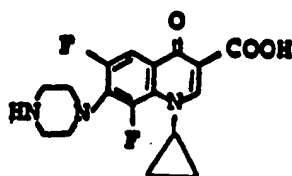
in welcher

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern,  
umsetzt,

oder

- b) eine 7-Piperazinylchinoloncarbonsäure der  
Formel IV



(IV)

in welcher der Piperazinylrest an den Kohlen-  
stoffatomen 1-3 fach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substi-  
tuiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlen-  
stoffatom nur einen Substituenten tragen kann,

mit Verbindungen der Formel V



(V)

in welcher

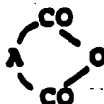
$R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat, je-  
doch nicht Wasserstoff sein kann, und

X Fluor, Chlor, Brom, Iod, Acyloxy, Ethoxy,  
Phenoxy, 4-Nitrophenoxy bedeutet,

in Gegenwart von Säurebindern, umsetzt,

oder

- c) eine Piperazinyl-chinoloncarbonsäure der Formel (IV), in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen 1 bis 3 fach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, mit Anhydriden der Formel VI

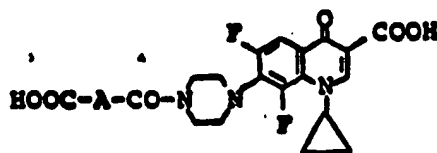


(VI)

in welcher

- A eine gegebenenfalls substituierte Alkylkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen oder einen Arylenrest bedeutet,

zu den Verbindungen der Formel (Ia)



(Ia)

in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen 1 bis 3 fach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, umsetzt,

oder

- 5 d) eine Piperazinyl-chinolincarbonsäure der Formel IV, in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen 1 bis 3 fache durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei jeweils ein Kohlenstoffatom nur einen Substituenten tragen kann, mit Michael-Acceptoren der Formel VII



in der

10 B für CN, CO- $R^6$  oder COOR<sup>7</sup> steht,

wobei

$R^6$  für Methyl oder Ethyl und

$R^7$  für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl oder Benzyl steht, umgesetzt.

- 15 9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer 7-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolincarbonsäure gemäß Anspruch 1.
- 20 10. Verfahren zur Herstellung von antibakteriellen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-Amino-

0126355

- 53 -

1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-  
chinolincarbonsäuren gemäß Anspruch 1 mit inerten,  
nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Träger-  
stoffen vermischt.

Le A 22 302

0126355



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84105080.0
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 7)
Y	DE - A1 - 3 106 013 (KYORIN) * Patentansprüche 1,17,18,20 *	1-10	C 07 D 215/56 C 07 D 401/04 C 07 D 413/04
Y	EP - A1 - 0 049 355 (BAYER) * Patentansprüche 1,2,7-9 *	1-10	C 07 D 417/04 A 61 K 31/47 A 61 K 31/495
X	EP - A1 - 0 004 279 (BAYER) * Seite 17, Zeilen 8-12; Seite 5, Zeilen 15-18; Seite 6, Zeilen 3-6, 8, 12 *	7	A 61 K 31/535 A 61 K 31/54
A	* Zusammenfassung; Seite 5, Zeilen 15-18; Patentansprüche 11,12 *	1-6,9	
A	EP - A2 - 0 078 362 (BAYER) * Patentansprüche 1-4, 9-11 *	1-5,9,10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
A	DE - A1 - 3 205 655 (KYORIN) * Zusammenfassung *	1,9	C 07 D 215/00 C 07 D 401/00 C 07 D 413/00
A	DE - A1 - 2 840 910 (LABORATOIRE ROGER BELLON) * Patentansprüche 1,23 *	1,9	C 07 D 417/00
A	EP - A1 - 0 049 593 (FOX) * Zusammenfassung *	1,9	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 23-07-1984	Prüfer ONDER
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

0126355



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 84105080.0

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 1)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<p><u>EP - A1 - 0 067 666 (WARNER-LAMBERT)</u></p> <p>* Patentansprüche 3,12; Seite 23, Zeilen 16-25 *</p> <p>---</p>	1,9, 10	
A	<p><u>EP - A1 - 0 028 698 (TANABE SEIYAKU)</u></p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>----</p>	1,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 1)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**